

LEUCEMIA

ANGIORRETINOPATÍA

INFILTRACIONES

PREVENCIÓN

Manifestaciones oculares de la leucemia

FLORENCIO ANTILLÓN,*
RICARDO TRIGO,
ULISES REYES-LUGO Y
JOSÉ LUIS PECASTAING

Se compara la frecuencia de lesiones oculares en dos grupos de niños con leucemia aguda, según se hubiesen o no empleado en ellos procedimientos profilácticos. Cuando estos se aplicaron, se encontró franca reducción de la frecuencia, tanto de cuadros de angiorretinopatías como de infiltraciones leucémicas en el área ocular.

En los últimos años se ha observado un incremento, tanto en la frecuencia de casos de leucemia aguda, como en las posibilidades de su tratamiento eficaz, que prolonga la supervivencia y aun logra la curación de esta enfermedad.¹⁻³

Recibido: 17 de septiembre de 1980.

Aceptado: 22 de mayo de 1981.

Trabajo de ingreso del doctor Florencio Antillón, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 17 de septiembre de 1980.

* Académico numerario.

Florencio Antillón, Ricardo Trigo, Ulises Reyes-Lugo y José Luis Pecastaing. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

El incremento en los casos de esta enfermedad puede ser atribuido, desde luego, a mayor eficiencia diagnóstica; existe también la posibilidad de que haya aumentado la exposición de la población a los agentes inductores de la enfermedad. Las posibilidades de un mejor tratamiento obedecen a la aparición y óptima utilización de nuevos métodos terapéuticos.

La exigencia de establecer el diagnóstico oportuno y de instrumentar un tratamiento efectivo, no sólo se aplica a los hematólogos y oncólogos que fungen como médicos tratantes y responsables directos del manejo de los enfermos de leucemia, sino también a otros especialistas que intervienen en el tratamiento de las invasiones a diversos órganos.

En un buen número de pacientes con leucemia aguda existen infiltraciones en los tejidos oculares. El oftalmólogo deberá ser cuidadoso en identificar estas lesiones e implantar las medidas tera-

péuticas que las resuelvan sin menoscabo de la función visual. Los infiltrados oculares pueden ser signo inicial de la enfermedad y aparecer antes que el cuadro clásico de la leucemia, o sean fiebre, hemorragia, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenomegalia.

Uno de los autores ha puesto especial empeño en el estudio de las manifestaciones oculares de la leucemia y ha logrado sistematizar sus cuadros clínicos y establecer un esquema terapéutico para cada una de ellas.³⁻⁵ Ya que el tratamiento anti-leucémico ha sido cambiado significativamente, se ha estudiado una nueva serie, como la anterior, de cien casos, para conocer si tales progresos terapéuticos han repercutido en las lesiones oculares asociadas a la leucemia aguda.

Actualmente se preconiza la aplicación de quimioterapia y radioterapia, con fines profilácticos, al sistema nervioso central, lo que por razones de vecindad topográfica debiese tener repercusiones en el globo ocular, reduciéndose la frecuencia de las lesiones leucémicas en este órgano.

Material y métodos

Se seleccionaron cien pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría. Los requisitos para la inclusión de los pacientes en la investigación fueron, por un parte, que hubiesen iniciado su tratamiento del año de 1976 en adelante, ya que fue a partir de entonces que se implantaron modificaciones terapéuticas importantes, especialmente en lo que concierne a la aplicación de quimioterapia y radioterapia profiláctica; y por otra, que hubiesen sido sometidos a un examen oftalmológico, tanto al inicio del tratamiento como al menos seis meses después.

De los cien casos, en 85 se hizo diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y en 15 de leucemia aguda mieloblástica. La distribución por sexos fue similar: 45 del femenino y 55 del masculino. La edad de inicio del padecimiento varió de seis meses a 16 años.

El diagnóstico se hizo antes de que transcurrieran dos meses del inicio de la enfermedad en 76 de los pacientes, entre los tres y seis meses de evolución en 18 y antes de que hubiesen pasado nueve meses, en seis casos.

Para inducir la remisión los pacientes se sometieron a un tratamiento con una combinación de vincristina y prednisona en los casos de leucemia linfoblástica aguda; y con ciclofosfamida, vincristina, arabinósido de citosina y prednisona, en los de leucemia mieloblástica aguda.

La diferencia esencial entre el tratamiento que recibieron los pacientes de la serie previamente estudiada y la presente, fue la administración de radioterapia y quimioterapia profilácticas al sistema nervioso central, para evitar allí las infiltraciones leucémicas.

En 80 casos se utilizó terapia profiláctica. En 68, mediante la aplicación de metotrexate intrate-

cal; en cuatro, con radiación del encéfalo; y en otros ocho casos, se combinaron radioterapia y quimioterapia.

Resultados

De los 100 casos, se encontraron 76 sin manifestaciones oculares durante todo el tiempo de control, que varió entre seis meses y cuatro años. En 22 casos se observaron dilataciones venosas de diferente magnitud, que en 12 pacientes se acompañaron de hemorragias y en siete, de exudados. Las infiltraciones orbitarias se presentaron en dos pacientes y las del nervio óptico, en tres casos (cuadro 1).

Cuadro 1. Manifestaciones oculares de la leucemia.

(100 casos en cada serie)

	1ª serie	2ª serie
Angiorretinopatías		
Dilatación venosa	50	22
Hemorragias retinianas	30	12
Exudados retinianos	22	7
Infiltraciones		
Orbita	3	2
Conjuntiva	6	0
Iris	1	0
Cámara anterior	2	0
Vítreo	2	0
Retina	12	0
Nervio óptico	4	3

La principal diferencia entre ambas series fue la disminución de la frecuencia de las alteraciones oculares de manera global, ya que en contraste con aquella, en que estas ocurrieron en 80 por ciento de los casos, en la presente serie las hubo sólo en 24 por ciento, tanto a expensas de angiorretinopatías como de infiltraciones.

En dos pacientes que no habían recibido tratamiento profiláctico, hubo infiltración de la órbita. De tres infiltraciones al nervio óptico, dos se observaron en pacientes que no habían recibido profilaxis y otra, en un paciente al que se la había administrado metotrexate intratecal. Dicha infiltración sucedió seis meses después de este tratamiento, lapso durante el cual se había estado administrando terapéutica de mantenimiento con 6-mercaptopurina. Las cifras representan uno por ciento de infiltración al nervio óptico, a diferen-

cia de cuatro por ciento en la primera serie. En forma global, de 21 por ciento de infiltraciones clínicas observadas en aquella, en la presente serie la tasa disminuyó a uno por ciento.

Comentarios

En el momento actual, el tratamiento de la leucemia aguda está dirigido a inducir la remisión, o sea la normalización de la hematopoyesis, con desaparición de los signos clínicos y hematológicos de la enfermedad. Una vez lograda dicha remisión, se debe aplicar tratamiento profiláctico para evitar las recaídas por infiltración del sistema nervioso central. La localización meníngea se debe a que los fármacos usados para la remisión no alcanzan concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo.¹ Otros dos pasos en el tratamiento son su mantenimiento para prolongar la remisión y eventualmente la suspensión del mismo, que significaría la curación.

Las recaídas por infiltración del sistema nervioso central aumentaron al lograrse mayor supervivencia por mejores agentes quimioterápicos.⁶⁻⁸ Actualmente el tratamiento incluye, como ya se señaló, la aplicación profiláctica de radioterapia y de quimioterapia intratecal, siendo el fármaco más usado el metotrexate. Se ha observado que una vez lograda la remisión y evitadas las recaídas, la supervivencia se prolonga y aumentan considerablemente las posibilidades de curación.^{8,9}

La radioterapia, al parecer, no es del todo inocua; se ha informado de lesiones no leucémicas en la sustancia blanca del cerebro, después de haberla utilizado. Estas lesiones se caracterizan por focos necróticos no inflamatorios y astrocitosis reactiva difusa. No obstante la mayoría de los estudios demuestra el beneficio de la terapéutica profiláctica.

Es de suponer que la disminución de las angiorretinopatías observada en la presente serie obedece a la obtención de remisiones más tempranas y prolongadas de la leucemia, gracias a los métodos actuales de tratamiento. Al regresar las cifras hematológicas a límites normales o cercanos a ellos, se impiden las dilataciones venosas, hemorragias retinianas, oclusiones vasculares y microaneurismas, lesiones atribuidas todas ellas a cambios hemodinámicos y hematológicos.

Evidentemente, la disminución de las infiltraciones oculares se debe a que la radiación del encéfalo alcanza los polos posteriores de las órbitas, y a que la administración intratecal de quimioterápicos protege al nervio óptico, ya que éste, además de ser prácticamente una porción del encéfalo, está cubierto por las meninges.

Sistematización de las lesiones

Las manifestaciones oculares de la leucemia aguda se catalogan en a) angiorretinopatía leucémica y b) infiltraciones leucémicas.

La retinopatía fue descrita por Liebrich en 1862. Algunos autores la encuentran hasta en 70 por ciento de los casos, sin que se haya podido precisar su relación con el estadio clínico de la enfermedad.

La angiorretinopatía se manifiesta por las siguientes alteraciones en el fondo del ojo: a) Dilataciones venosas, muy frecuentes en los estadios iniciales y que después progresan a angioesclerosis;^{10,12} b) Hemorragias retinianas, que pueden ser en flama, redondeadas o lineales, presentando algunas de ellas una mancha blanquecina central (manchas de Roth), que se observan en diferentes hemopatías y cuyo origen no se ha determinado con precisión. Las hemorragias también pueden ser prerretinianas y presentar un nivel superior por la acción de la gravedad o incluso pueden estar en el vítreo. Estas alteraciones con frecuencia coinciden con trombocitopenia, aunque también muchas veces hay trombocitopenia sin hemorragias; c) Exudados de tipo algodonoso, que se consideran secundarios a oclusiones de pequeños vasos, debidas a la pleocitosis;¹³ d) Microaneurismas que se encuentran situados en la retina periférica y que por ello pocas veces son descritos, a pesar de existir hasta en 50 por ciento de los casos. Los microaneurismas en la diabetes se localizan en el polo posterior y carecen de pericitos, lo cual los diferencia de los encontrados en la leucemia. Las causas predisponentes a la formación de los microaneurismas en la leucemia son la anoxia, el aumento de la presión venosa y el aumento de la viscosidad de la sangre.^{12,14}

El otro tipo de alteraciones oculares en la leucemia son las infiltraciones en los diferentes tejidos oculares. En estudios histopatológicos por necropsia se han observado infiltraciones en ese nivel en 50 por ciento de los casos,¹⁵ aunque clínicamente son referidas en un porcentaje menor, a causa de que en ocasiones son microscópicas.

En las revisiones de casos de leucemia, los órganos que con frecuencia se infiltran y producen signología son el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central; el globo ocular es menos citado.¹⁶⁻²¹ Sin embargo, la infiltración microscópica es muy frecuente en el ojo, como lo demostró Allen en su serie de 76 necropsias,¹⁵ en la cual los porcentajes en que se vieron afectadas las diferentes estructuras fueron: conjuntiva, 28 por ciento; esclerótica, 20 por ciento; coroides, 42 por ciento; cuerpo ciliar, 9 por ciento; iris, 2.5 por ciento; retina, 21 por ciento y órbita, 10 por ciento. El vítreo y el cristalino no mostraron infiltraciones y tampoco se observaron blastos en la cámara anterior del ojo.

La apariencia clínica de las infiltraciones varía según el tejido afectado:

- a) cuando la órbita está infiltrada, se observa desplazamiento del globo ocular, ya sea lateralmente o produciéndose exoftalmos; al infiltrarse los músculos extraoculares, habrá paresia de ellos, con estrabismo o ptosis palpebral subsecuente;

- b) la infiltración de la conjuntiva le confiere un aspecto gelatinoso; puede haber hemorragias;
- c) al infiltrarse la esclerótica se observan nodulaciones subconjuntivales;
- d) en la infiltración de la cámara anterior se observa un hipopión blanco, móvil, con notable fenómeno de Tyndall y característicamente sin signos inflamatorios, como sinequias o depósitos retroqueráticos; casi siempre hay aumento de la presión intraocular, por azolvamiento del trabéculo por los mismos blastos;
- e) cuando se infiltra el iris, éste aparece con grandes mamelones, que le hacen perder su estructura normal, es decir, con aspecto de criptas y su superficie se torna lisa. Asimismo, hay imposibilidad de dilatar la pupila, por encontrarse los tejidos iridianos repletos de blastos;
- f) al infiltrarse el vítreo, se observa turbio en ausencia de hemorragias;
- g) las infiltraciones del nervio óptico semejan oftalmoscópicamente un papiledema; sin embargo, su coloración es blanquecina, a diferencia del enrojecimiento del papiledema y en ocasiones alcanza una proyección muy intensa; algunas veces se presenta con presión intracraneal normal, lo que facilita el diagnóstico diferencial con papiledema;
- h) las infiltraciones de coroides y retina se manifiestan por pliegues de la retina y aspecto especular de su superficie, perdiendo el brillo homogéneo normal.^{3-5, 18, 22-29}

REFERENCIAS

1. Pinkel, D. T.: *Tratamiento de la leucemia aguda*. Clin. Ped. N. Amer. 43:117, 1976.
2. González Constandsc, R.: *Algunas consideraciones sobre leucemia aguda*. Trib. Méd. 2:38, 1980.
3. Antillón, F.; Arias y Arias, J. y Malacara, J.: *Infiltración leucémica en la cámara anterior*. GAC. Méd. Méx. 106:151, 1973.
4. Magdaleno, J.; Gómez Leal, A. y Antillón, F.: *Esquema terapéutico para infiltraciones leucémicas oculares*. An. Soc. Mex. Oftalmol. 49:37, 1975.
5. Antillón, F.; Arias y Arias, J. y Magdaleno, J.: *Manifestaciones oculares de la leucemia*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 32:61, 1975.
6. Meyer, R. y Cutter, J.: *Central nervous system involvement at presentation in the chronic phase of chronic leukaemia in childhood*. Cancer 42:305, 1978.
7. Price, R. y Jameson, P.: *The central nervous system in childhood leukaemia. I*. Cancer 31:520, 1973.
8. Price, R. y Jameson, P.: *The central nervous system in childhood leukaemia. I*. Cancer 31:520, 1973.
9. Simone, J.; Aur, R.; Hustu, O. y Verzoza, M.: *Acute lymphocytic leukaemia in children*. Cancer 36:770, 1975.
10. Martínez, J. M.: *El fondo de ojo en la leucemia aguda*. Rev. Clin. Esp. 105:294, 1964.
11. Kearney, W.: *Leukaemic hypopyon*. Am. J. Ophthalmol. 59:495, 1965.
12. Morst, P. y McCready, J.: *Retinal neovascularization in leukaemia*. Am. J. Ophthalmol. 72:75, 1971.
13. Mahneke, A. y Videback, A.: *Changes in the optic fundus in leukaemia*. Acta Ophthalmol. 42:201, 1964.
14. Duke, J. R.: *Retinal microaneurysms in leukaemia*. Br. J. Ophthalmol. 52:368, 1968.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Florencio Antillón es egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se le otorgó el título de médico cirujano en 1966. Realizó la residencia de oftalmología en el Centro Médico Nacional del IMSS, recibiendo el título de especialista en oftalmología por la Facultad de Medicina de la UNAM, en 1970. Obtuvo el grado de maestría en ciencias médicas (oftalmología) en 1973. Desde 1974 es jefe del Servicio de Oftalmología en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS. Ha publicado más de 30 trabajos de la especialidad en diferentes revistas científicas. En 1977 publicó *Oftalmología básica*, texto de oftalmología para estudiantes de medicina, cuya segunda edición apareció en 1980. Pertenece a varias sociedades médicas y desde 1975 es miembro del Consejo Mexicano de Oftalmología. El 26 de abril de 1978 ingresó como académico de número a la Academia Mexicana de Cirugía. En 1979 obtuvo el Premio Nacional de Cirugía. El 20 de junio de 1980 fue admitido en el seno de la Academia Nacional de Medicina.

JOSÉ ANTONIO QUIROZ *

El trabajo del doctor Antillón que tengo el gusto de comentar, presenta varios aspectos de interés. Destaca principalmente el tratamiento actual de la leucemia, de las alteraciones oculares y del sistema nervioso central, que con frecuencia pueden complicar el cuadro clínico.

En la primera parte enfatiza la importancia de un diagnóstico oportuno de las alteraciones oculares, que permita instituir la terapéutica correcta para lograr la remisión de la enfermedad y de otras manifestaciones concomitantes. Enseguida menciona el esquema del tratamiento, con el empleo de agentes quimioterápicos modernos y de radioterapia, cuyos resultados son satisfactorios tanto para la leucemia como para las alteraciones coexistentes.

Los resultados obtenidos en el grupo de enfermos tratados con la terapéutica señalada, en comparación con el lote de enfermos manejado cinco años antes con diferente método terapéutico, han sido significativamente satisfactorios, según la casuística presentada, al demostrar la menor frecuencia y en ocasiones, ausencia de las complicaciones oculares. Asimismo describe que otros factores muy importantes como la anemia, la trombocitopenia y los trastornos hemodinámicos mejoran ostensiblemente.

En sus comentarios, el autor, con el fin de sistematizar el conjunto de elementos patológicos oculares, propone subdividirlos en dos grupos: a. la angiorretinopatía leucémica, y b. los infiltrados leucémicos.

El primer grupo indica los cambios morfológicos demostrables mediante el estudio oftalmoscópico en los vasos y parénquima retinianos. El segundo grupo, que contrapone al primero, consiste en la infiltración de los tejidos por elementos extraños, en este caso particular leucocitos inmaduros, otros elementos figurados de la sangre y fibrina; ocasionalmente pueden presentar forma tumoral. Esta lesión de aspecto macroscópico variable, solamente permite hacer una inferencia histológica, pues carece de especificidad clínica, y obliga a investigar cuadros nosológicos diferentes, como linfomas y linfocitomas, entre otros. Por otra parte, como también los describe el autor, estos infiltrados se encuentran en los vasos y en la retina de los enfermos leucémicos. De ahí que la sistematización mencionada carece de claridad para clasificar las complicaciones oculares.

En lo referente a la clasificación de las alteraciones oftalmoscópicas como angiorretinopatía, hay que recordar que la papila óptica puede presentar alteraciones que no cabrían en el término descrito. En todas las clasificaciones oftalmoscópicas, cuando la cabeza del nervio óptico está involucrada, complicando la lesión vascular y parenquimatosa, toma el nombre de neuro-

retinopatía, término al que no se hace referencia. Será el factor determinante del cuadro el que lo precise nosológicamente; así, tenemos la angiopatía, la retinopatía o la neuroretinopatía anémica, hipertensiva, diabética y otras. La revisión cuidadosa de los cambios oftalmoscópicos de la llamada retinopatía leucémica y su comparación con las manifestaciones retinianas coexistentes en la anemia, las revela como prácticamente iguales.

La frecuencia con que se presenta la llamada retinopatía leucémica en enfermos con diferentes tipos de leucemia y la determinación por medio del estudio bioestadístico de si esta alteración retiniana era debida a anemia, a plaquetopenia, a leucocitosis o a la actividad clínica del padecimiento, fueron investigadas desde el año 1958.¹ La correlación bioestadística demostró que la retinopatía era más frecuente en la leucemia aguda; que no existía ninguna diferencia significativa entre el número de leucocitos y la alteración oftalmoscópica, —en 16 enfermos con retinopatía el número de leucocitos fue menor de 10 000—; que las cifras de hemoglobina eran significativamente más bajas en el grupo con retinopatía; que la plaquetopenia era también significativamente más común en los pacientes con alteración retiniana. Se concluyó que a la luz de las lesiones retinianas que acompañan a otras discrasias sanguíneas también caracterizadas por la existencia de anemia y trombocitopenia, no cabía considerar a la retinopatía de la leucemia como específica de esta enfermedad.

No existen alteraciones retinianas en la leucemia sin existir concomitantemente anemia y trombocitopenia, cuando menos en el lote estudiado en la citada investigación. La existencia de un número anormal de leucocitos no interviene en la patogenia del cuadro oftalmoscópico de la leucemia. La retinopatía de la leucemia es más frecuente en la variedad citológica aguda que en la crónica, debido a que en la primera la anemia y la trombocitopenia son más frecuentes y más intensas.

Felicito al doctor Antillón por la presentación de este trabajo de interés general, que despierta la investigación de temas con aspectos aún controvertibles. Es de recomendar que en el planteamiento y desarrollo de una comunicación, no debe confirmarse con la observación clínica deductiva, sino obligarse a echar mano de la metodología bioestadística para alcanzar un análisis discriminante adecuado para llegar a una hipótesis o a una conclusión. La información bibliográfica es indispensable y forma parte del planteamiento que facilita la ubicación del estudio en el estado de desarrollo en que se encuentra el tema por investigar, así como los diferentes enfoques que permitan una conducción lógica del estudio.

Estoy seguro que la inquietud y los conocimientos del doctor Antillón van a incrementar la labor de nuestra sección, por lo que me felicito de haber comentado su trabajo de ingreso a esta Academia.

REFERENCIA

1. Quiroz, J. A.; Sauter, A. y Sánchez Medel, L.: *La retinopatía leucémica*. Am. Soc. Méx. Oftal. 31:68, 1958.

* Académico titular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".